

О- 802956

На правах рукописи



ДАЛМАТОВА НАТАЛИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БИЦИКЛИЧЕСКИХ
ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

КАЗАНЬ – 2013

Работа выполнена на кафедре технологии основного органического и нефтехимического синтеза федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Бурилов Александр Романович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет»
профессор кафедры органической химии
ЧмUTOва Галина Алексеевна

доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВПО «Казанский национальный
исследовательский технологический
университет»
профессор кафедры органической химии
Газизов Мукаттис Бариевич

Ведущая организация: Институт химии растворов РАН (г. Иваново)

Защита диссертации состоится 22 ноября 2013 года в 12 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет» по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, зал заседаний Учёного совета, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

Отзывы на автореферат в 2* экземплярах просим направлять по адресу: 420015, г. Казань, ул. К. Маркса, 68, КНИТУ, учёному секретарю диссертационного совета Д 212.080.07.

Автореферат разослан 21 октября 2013 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета



НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КФУ



855032

Нугуманова
Гульнара Наильовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последнее время одной из фундаментальных и прикладных задач современной органической химии является включение связи фосфор-углерод в состав молекул со сложной трёхмерной архитектурой. Интерес к соединениям со связью фосфор-углерод, которые в литературе принято рассматривать как формальные аналоги фосфатов с тем отличием, что они обладают более широким спектром биологического действия, определяется высокой устойчивостью к ферментативному расщеплению связи фосфор-углерод по сравнению со связью фосфор-кислород, что создаёт предпосылки для длительного существования в биологических средах. В литературе достаточно подробно представлены методы синтеза каркасных соединений с циклическим остовом, сформированным из различных типов эндоциклических связей Р-Э (Э – атомы кислорода, азота, углерода, серы, кремния). При этом практически не разработаны синтетические приёмы получения Р(IV)-каркасных соединений, содержащих одновременно две эндоциклические связи фосфор-кислород и одну эндоциклическую связь фосфор-углерод.

Одним из перспективных подходов к получению новых Р(IV)-бициклических (каркасных) соединений с двумя эндоциклическими связями фосфор-кислород и одной эндоциклической связью фосфор-углерод, является разработанный в лаборатории элементоорганического синтеза ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН оригинальный одностадийный метод, основанный на реакции конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната с резорцином, 2-метилрезорцином и пирогаллолом в присутствии трифторуксусной кислоты. Синтетическая ценность полученных таким образом бициклических (каркасных) фосфонатов обусловлена наличием в них нескольких реакционных центров, которые могут быть использованы для создания новых линейных и макроциклических органических соединений, содержащих фосфор-углеродную связь.

Поэтому дальнейшее развитие реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами, направленное на получение нового ряда бициклических фосфонатов, циклический остов которых формируется из двух эндоциклических связей фосфор-кислород и одной эндоциклической связи фосфор-углерод, является важной и актуальной задачей.

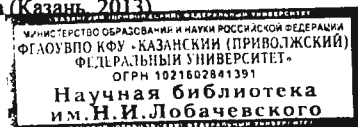
Целью настоящей работы являлось исследование реакции конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната с разнообразными фенолами и их моноэфирами и изучение химических свойств бициклических фосфонатов на основе резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола путём модификации содержащихся в структуре терминальных гидроксильных групп и *орто*-протонов ароматических колец кремнийорганическими, органическими и азотсодержащими фрагментами.

Научная новизна. Взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната с разнообразными фенолами (резорцин, 2-метилрезорцин, пирогаллол, гидрохинон, 1-, 2-нафтолы) и их моноэфирами (3-метоксифенол, 2-метил-3-метоксифенол) в присутствии трифторуксусной кислоты позволяет получать новые бициклические фосфонаты каркасного строения, содержащие две эндоциклические связи фосфор-кислород и одну эндоциклическую связь фосфор-углерод, с высокими выходами. Показано, что в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 2-метил-3-метоксифенолом, 2-нафтолом наряду с бициклическими фосфонатами образуются производные гетероциклической системы 2*H*-бензо[*e*]-1,2-оксафосфорина

– фосфорсодержащего аналога кумарина. Найдено, что в результате реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 2,4-ди-*трет*-бутил-фенолом бициклический фосфонат не образуется и единственным конечным продуктом является производное 2*H*-бензо[е]-1,2-оксафосфина. Обнаружено, что реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 2-нафтолом протекает региоселективно с участием атома углерода в положении 1 молекулы нафтола и приводит к образованию нового бициклического фосфоната с высоким выходом. Исследование механизма реакции позволило установить, что на первой стадии 2-этоксивинилдихлорфосфонат с фенолами образует О-фосфорилированные производные, которые вследствие реализации каскадных превращений, включающие стадии внутримолекулярной гетероциклизации и электрофильного замещения, приводят к каркасным структурам. Силилирование бициклических фосфонатов на основе резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола гексаметилдисилазаном позволяет получать продукты полного силилирования. Найдено, что взаимодействие бициклического фосфоната на основе 2-метилрезорцина с бромистым бензилом в зависимости от природы растворителя приводит к моно- или дибензилзамещенным производным. Установлено, что бициклический фосфонат на основе 2-метилрезорцина вступает в реакцию Манниха с параформом и вторичными аминами в среде бензола с образованием производных с аминоксодержащими фрагментами в *орто*-положениях молекулы. Показано, что бициклический фосфонат на основе резорцина реагирует с параформом и морфолином в среде бензола при соотношении 1:4:4 по новому необычному направлению с образованием дизамещенного производного, аминоалкилированного в *орто*-положении по отношению к оксафосфорильной группе, а при соотношении регентов 1:6:6 реакция приводит к продукту тетразамещения. Найдено, что взаимодействие бициклических фосфонатов на основе резорцина и пирогаллола с параформом и морфолином (реакция Манниха) в водно-спиртовой среде протекает иначе: с разрывом одной эндоциклической связи Р-О и образованием аминоалкилированных производных 2*H*-бензо[е]-1,2-оксафосфинана.

Практическая значимость работы заключается в разработке одnoreакторного («one-pot») метода синтеза новых органических каркасных соединений - бициклических фосфонатов, циклический остов которых формируется из двух эндоциклических связей фосфор-кислород и одной эндоциклической связи фосфор-углерод, и дальнейшей модификации этих соединений, позволяющей получать разнообразные органические структуры, содержащие в своём составе триметилсилильные, бензильные и аминометильные группы. Обнаружено, что модифицированный бициклический фосфонат на основе резорцина, содержащий в *орто*-положениях бензольных колец четыре морфолиновых фрагмента, проявляет высокую бактерицидную и фунгицидную активность.

Апробация работы и публикации. Материалы диссертации были представлены на итоговой конференции Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (Казань, 2012), Всероссийской научной молодёжной школы-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2012), V Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития современной науки» (Москва, 2012), научной сессии Казанского национального исследовательского технологического университета (Казань, 2013).



По материалам работы опубликовано 5 статей в научных журналах, рекомендованных для размещения материалов диссертации, 2 статьи в зарубежных научных журналах и 2 тезиса российских и международных конференций.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 132 страницах, содержит 2 таблицы, 24 рисунка и состоит из введения, трёх глав, выводов и списка литературы, включающего 105 наименований. В первой главе приведён литературный обзор, в котором рассмотрены методы синтеза фосфорсодержащих соединений каркасного строения. Во второй главе представлены результаты собственных исследований реакции конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната с различными фенолами и её механизма, а также результаты исследований некоторых химических свойств и биологической активности синтезированных соединений. Третья глава содержит экспериментальные данные проведённых исследований.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России 2009-2013» (гос. контракт № П837) и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-00416-а).

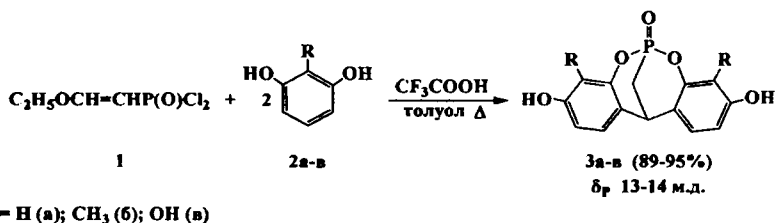
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Изучение реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами

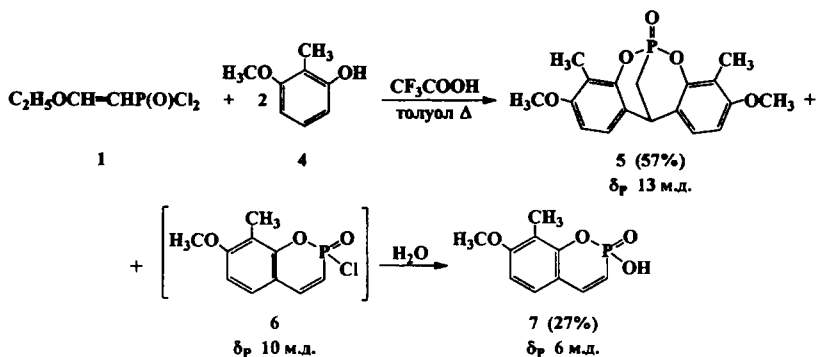
В качестве основного подхода к синтезу каркасных соединений, циклический остов которых формируется из двух эндоциклических Р-О связей и одной эндоциклической Р-С связи, нами был выбран разработанный в лаборатории элементоорганического синтеза ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН метод, основанный на реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с резорцином и его производными в среде дихлорметана в присутствии трифторуксусной кислоты.¹

С целью оптимизации методики получения и повышения выхода бициклических фосфонатов на основе резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола мы изучили реакцию конденсации 2-этоксивинилдихлорфосфоната 1 с резорцином и его производными 2а-в в диоксане и в толуоле. Установлено, что замена растворителя дихлорметана на диоксан не оказывает влияние на выход продуктов 3а-в и сопровождается значительным увеличением продолжительности реакции (20 ч вместо 4 ч). Однако проведение этой реакции в кипящем толуоле приводит к образованию бициклических фосфонатов 3а-в за непродолжительное время (30 мин), при этом выпадающий из реакционной смеси продукт практически не требует дополнительной очистки. Строение и состав полученных продуктов 3а-в подтверждены на основании совокупности аналитических и спектральных данных.

¹Sadykova Yu.M., Knyazeva I.R., Burilov A.R., Pudovik M.A., Dobrynin A.B., Litvinov I.A., Sinyashin O.G. An unusual reaction of 2-ethoxyethenylphosphonic dichloride with resorcinol and its derivatives: synthesis of bicyclic phosphonates with endocyclic P-C bond // *Heteroatom Chemistry*. 2011. V. 22, № 1. P. 1-4.



Для расширения круга фосфонатов данного структурного типа нами изучена реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната 1 с 2-метил-3-метоксифенолом 4, содержащим одну гидроксильную группу. Реакцию проводили в кипящем толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты. С выходом 57% получен новый бициклический фосфонат 5.



Необходимо отметить, что в этой реакции в качестве конечного продукта образуется не только бициклический фосфонат 5 каркасного строения, но и фосфорин 7 с выходом 27%. Реакция, по-видимому, осуществляется с промежуточным образованием хлорфосфорина 6, который в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси имеет химический сдвиг в области 10 м.д. и в процессе выделения гидролизует под действием молекулы воды в фосфорин 7.

Структура полученных соединений 5, 7 подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

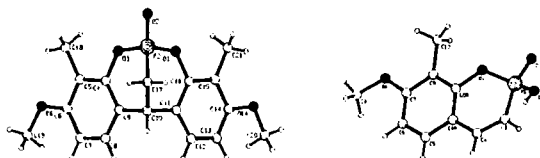
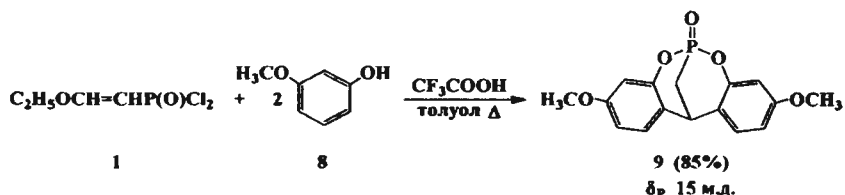
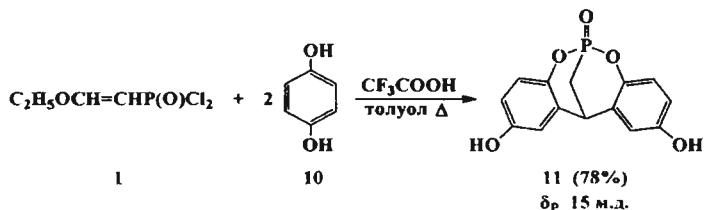


Рис. 1. Геометрия молекул 5 и 7 в кристалле

Взаимодействие с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** 3-метоксифенола **8** в среде толуола в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к образованию нового бициклического фосфоната **9**.

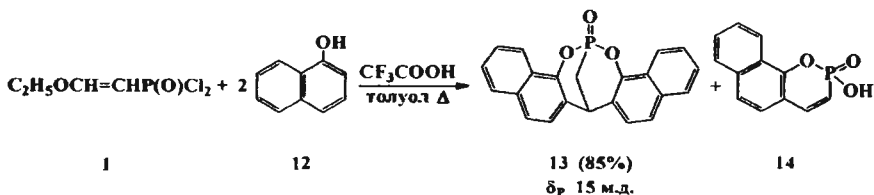


В качестве следующего объекта исследования нами был выбран изомер резорцина – гидрохинон. В результате реакции гидрохинона **10** с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты был получен новый фосфонат **11** с выходом 78%.



Строение полученных продуктов **9**, **11** доказано данными методов ЯМР ^{31}P , ^1H , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF). Состав подтверждён данными элементного анализа.

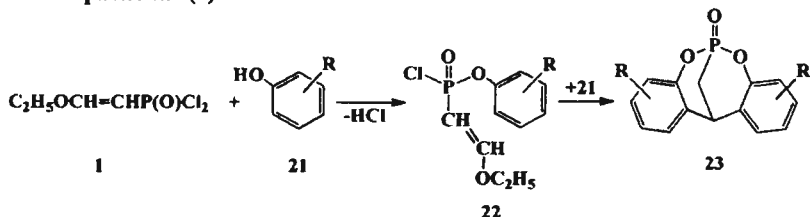
Синтез бициклических фосфонатов реализован также на примерах реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с конденсированными ароматическими системами, содержащими в бензольном кольце одну OH-группу. Так, 1-нафтол **12** в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты легко реагирует с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом **1** с образованием фосфоната **13**. Следует отметить, что в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси наблюдается сигнал небольшой интенсивности в области 7 м.д., принадлежащий фосфору **14**, который в чистом виде выделить не удалось.



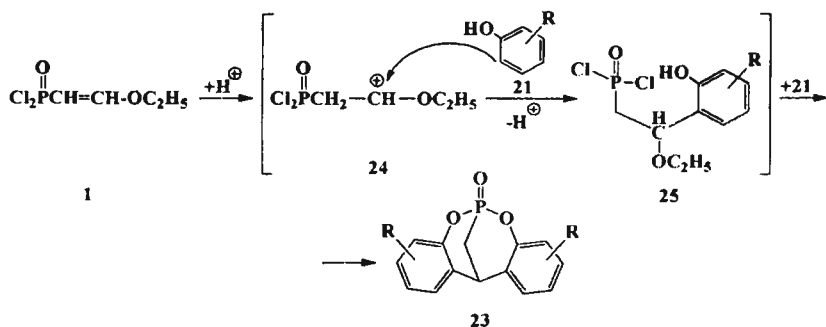
MALDI-TOF, m/z: 358.23 [M]⁺
 381.22 [M+Na]⁺
 397.14 [M+K]⁺
 739.69 [2M+Na]⁺

2-этоксивинилдихлорфосфонатом 1 с последующей электрофильной атакой образующегося в кислой среде карбокатиона с участием винилэтиксильной группы на ароматическое ядро; б) электрофильная атака ароматического ядра образующегося в кислой среде из винилэтиксильной группы 2-этоксивинилдихлорфосфоната 1 карбокатиона 24 и последующая гетероциклизация с участием гидроксила фенола и хлорфосфонатного фрагмента.

Направление (а)

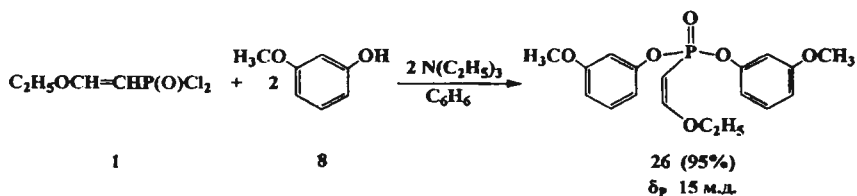


Направление (б)



Вторая стадия реакции, приводящая к образованию каркасного соединения, реализуется в результате межмолекулярной реакции образующегося на первой стадии циклического хлорангидрида и фенола 21.

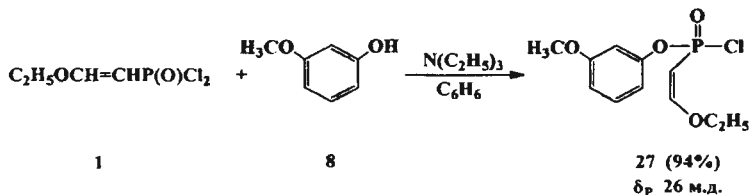
Моделирование реакции осуществляли с использованием 2-этоксивинилдихлорфосфоната 1, 3-метоксифенола 8 и основания – триэтиламина. Выбор мономзамещённого резорцина был обусловлен наличием в его структуре одной гидроксильной группы, исключающее протекание реакции по второй гидроксильной группе при использовании резорцина, и тем самым была возможность, варьируя соотношение реагентов, получать соединения, содержащие одну или две ароматические группы. Так, при проведении реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната 1 с соединением 8 в соотношении 1:2 в бензоле в присутствии двух эквивалентов триэтиламина нами был получен фосфонат 26 в виде маслянистой жидкости практически с количественным выходом.



Строение и состав соединения 26 подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Установлено, что дальнейшее нагревание продукта 26 в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты не сопровождается формированием каркасной структуры, а приводит к образованию трудноразделимой смеси неидентифицируемых продуктов.

При взаимодействии эквимольных количеств фенола 8 с дихлорангидридом 1 в бензоле в присутствии триэтиламина получен ациклический хлорангидрид 27 в качестве единственного продукта с выходом 94%.



Нагревание хлорфосфоната 27 в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты приводит к фосфорину 29, образуемому из гидролитически неустойчивого промежуточного хлорфосфорина 28, которому в спектре ЯМР ^{31}P реакционной смеси соответствует сигнал ядра атома фосфора в области 10 м.д.

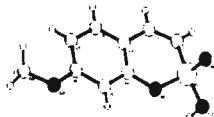
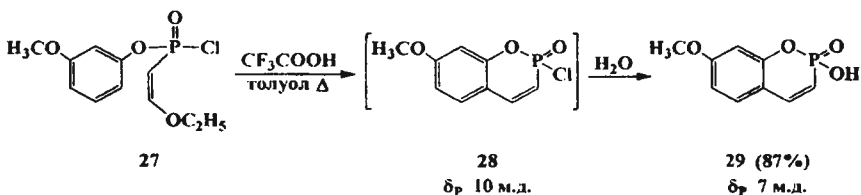


Рис. 3 Геометрия молекулы 29 в кристалле.

Структура соединения 29 подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 3). Бициклический фосфонат 9 удалось получить путём взаимодействия хлорфосфоната 27 с эквимольным количеством фенола 8 в толуоле в присутствии трифторуксусной кислоты.



Таким образом, реакция образования бициклических фосфонатов является каскадной и протекает по следующей схеме.



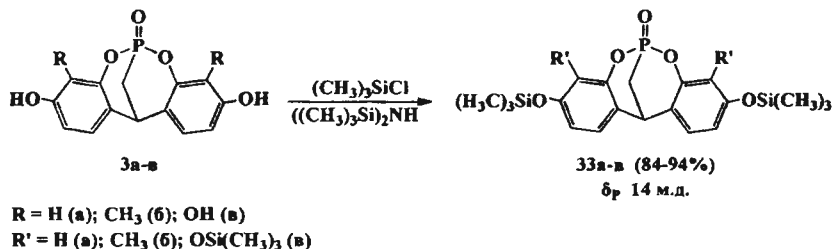
В пользу данной схемы свидетельствует и тот факт, что конденсация дихлорангидрида I с резорцином и его производными 2а-в в водно-спиртовой среде в присутствии соляной кислоты, протекающая по реакции электрофильного замещения, даёт иной синтетический результат – образование фосфорсодержащих каликс[4]резорцинов, несущих на нижнем ободе молекулы фосфорильные группы.

Наличие в бициклических фосфонатах на основе резорцина и его производных потенциальных реакционных центров - терминальных гидроксильных групп и протонов в *орто*-положениях ароматических ядер - позволяет модифицировать данные соединения для дальнейшего конструирования более сложных органических структур.

3.1 Реакции с участием гидроксильных групп

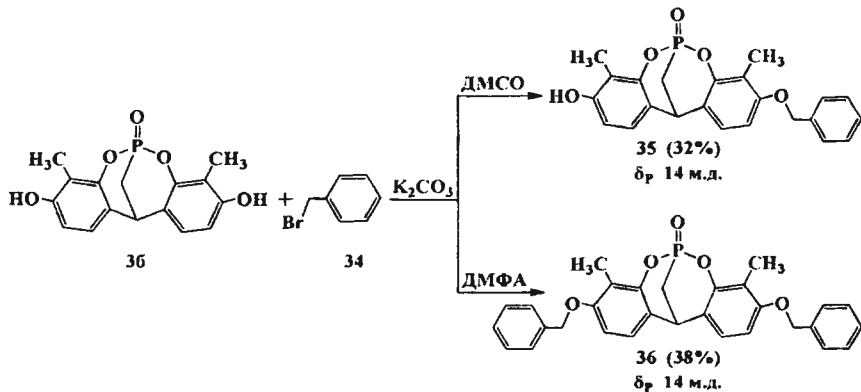
Для исследования химических свойств и синтетических возможностей бициклических фосфонатов **3а-в** нами изучены реакции силилирования и бензилирования этих соединений, протекающие с замещением атомов водорода гидроксильных групп.


Исчерпывающее силилирование бициклических фосфонатов **3а-в** проводили избытком гексаметилдисилазана, используемого в качестве среды и реагента, в присутствии каталитических количеств триметилхлорсилана при кипении в течение 5 ч и получали новые кремниевые производные **33а-в** с высокими выходами.



Строение полученных продуктов доказано данными ЯМР ^{31}P , ^1H , ИК-спектроскопии. Состав подтверждён данными элементного анализа.

Взаимодействием бициклического фосфоната на основе 2-метилрезорцина **3б** с бромистым бензилом **34** в ДМСО в присутствии поташа нами было получено монобензилзамещённое производное **35**. При использовании безводного ДМФА в качестве растворителя реакция протекает с образованием продукта полного замещения **36**.

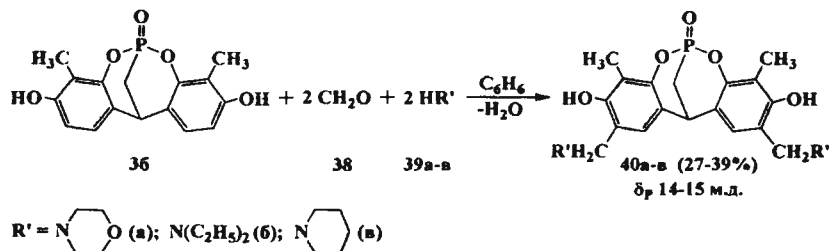




3.2 Аминометилирование бициклических фосфонатов по реакции Манниха

Нами изучена реакция Манниха бициклических фосфонатов на основе 2-метилрезорцина, резорцина и пирогаллола с параформом и вторичными аминами. В качестве последних нами были выбраны морфолин, диэтиламин и пиперидин.

14



Полученные в результате соединения **40а-в** растворяются не только в ДМСО и ДМФА, как исходный фосфонат, но также в хлороформе, этаноле и изопропанол. Строение и состав полученных продуктов доказаны с привлечением методов спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ИК-спектроскопии и элементного анализа. Структура соединений **40а** и **40б** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 5).

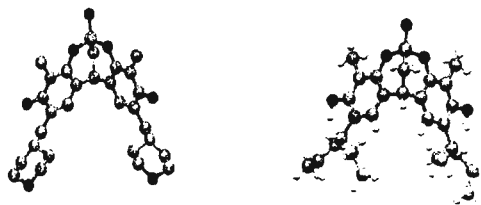
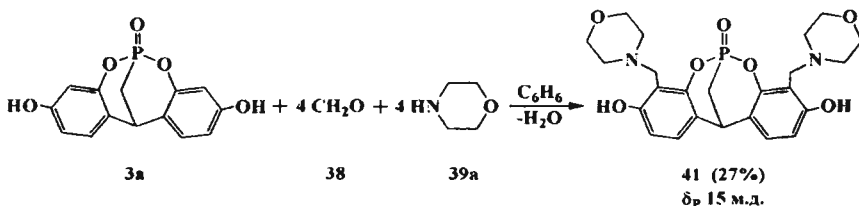
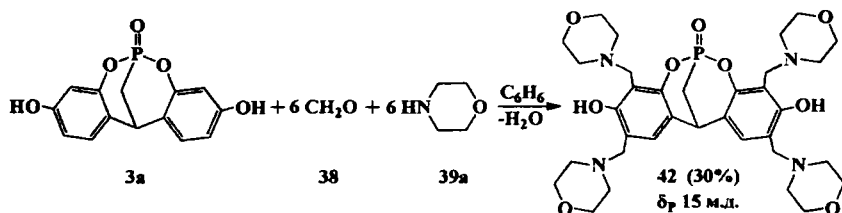


Рис. 5. Геометрия молекул **40а** и **40б** в кристалле

Наличие в структуре бициклического фосфоната на основе резорцина **3а** четырёх протонов в *орто*-положениях ароматических колец предполагает возможность протекания реакции Манниха с образованием тетразамещённого аминотетразамещённого производного. Однако в результате реакции соединения **3а** с параформом **38** и морфолином **39а** в бензоле при соотношении реагентов 1:4:4 образуется дизамещённое производное **41**. При соотношении сигналов в спектре ЯМР ^1H соединения **41** нами обнаружено, что ароматические протоны регистрируются в виде дублетов. Это свидетельствует о том, что морфолиновый фрагмент находится в *орто*-положении по отношению к оксафосфорильной группе, что, в свою очередь, указывает на необычное направление реакции Манниха.



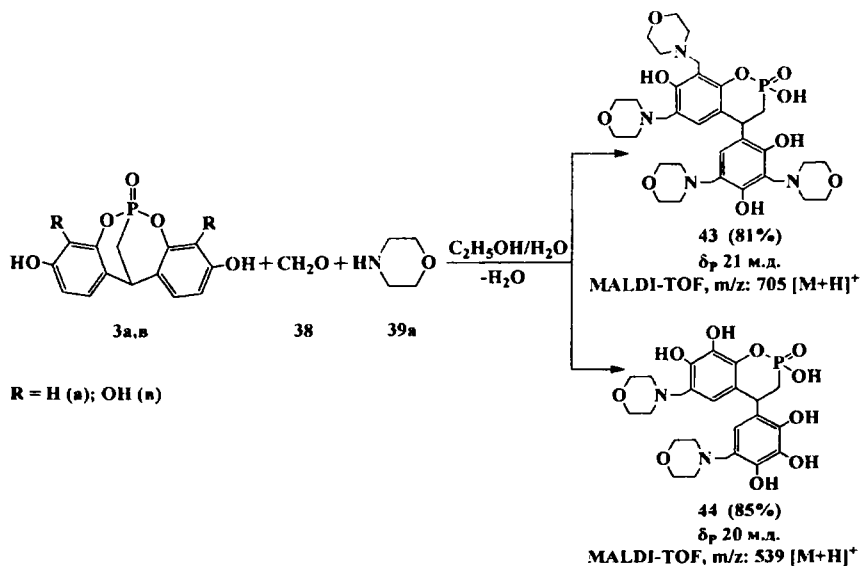
Тетразамещённое производное **42** было получено в реакции соединения **3а** с параформом **38** и морфолином **39а** при соотношении реагентов 1:6:6.



Синтезированные соединения обладают повышенной растворимостью не только в органических растворителях, но и воде. Строение и состав полученных соединений **41**, **42** подтверждены данными спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Необходимо отметить, что приведённые реакции Манниха являются гетерогенными, сопровождаются невысокими выходами конечных продуктов и около 50% исходного бициклического фосфоната остаётся непрореагировавшим. В связи с этим нами были изучены реакции конденсации бициклических фосфонатов **3а-в** с параформом **38** и морфолином **39а** в водно-спиртовой среде.

Обнаружено, что в среде спирт-вода взаимодействие соединений **3а** (соотношение 1:4:4) и **3в** (соотношение 1:2:2) происходит с разрывом одной связи Р-О и образованием соединений **43** и **44** соответственно с высокими выходами.



Строение и состав продуктов 43, 44 установлены на основании данных спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и элементного анализа. Соединение 43 растворяется в большинстве органических растворителей и в воде, в то время как 44 растворяется только в воде.

Конденсация исходного бициклического фосфоната на основе 2-метилрезорцина 36 с параформом и морфолином в водно-спиртовой среде даже при длительном нагревании (в течение нескольких дней) не приводит к разрыву P-O связи. В качестве единственного продукта из реакционной смеси был выделен фосфонат 40a с морфолиновыми фрагментами в *орто*-положениях ароматических колец фенола.

Таким образом, лёгкость синтеза и возможность модификации делает бициклические фосфонаты 3a-в удобной синтетической базой для получения на их основе разнообразных соединений, содержащих кремнийорганические, органические и азотсодержащие группы. Показано, что направление реакций и тип образующихся продуктов существенно зависят от природы реагентов и экспериментальных условий.

4 Результаты биологических испытаний бициклических фосфонатов с аминокислотными фрагментами

Наличие азотсодержащего функционального фрагмента в структуре водорастворимых соединений 41-44 определяет интерес к исследованию их биологической активности. Совместно с сотрудниками лаборатории химико-биологических исследований Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН была изучена их антимикробная активность.

При изучении противомикробной активности в качестве тест-объектов использовали следующие культуры микроорганизмов: бактерии *Sa* (*Staphylococcus aureus*), *Ba* (*Bacillus cereus*), *Ec* (*Escherichia coli*), *Pa* (*Pseudomonas aeruginosa*), *Ef* (*Enterococcus faecalis*); грибы *An* (*Aspergillus niger*), *Tm* (*Trichophyton mentagrophytes*), *Ca* (*Candida Albicans*).

В качестве вещества сравнения был взят широко применяемый в медицинской практике нитроксалин (5-нитро-8-хинолиннол), противомикробное средство из группы оксихинолинов.

За минимальную подавляющую концентрацию принимали ту наименьшую концентрацию препарата, которая задерживала рост и размножение тест-культур микроорганизмов.

Проведённые испытания показали, что соединения 41, 43, 44 не обладают антимикробным действием, в то же время соединение 42 обладает высокой активностью к бактериям типа *Sa* (*Staphylococcus aureus*) и фунгицидной активностью в отношении грибов *An* (*Aspergillus niger*), *Tm* (*Trichophyton mentagrophytes*), *Ca* (*Candida Albicans*) (таблица 1).

Таблица 1 - Антимикробная активность

Соединения	МИК – минимальные ингибирующие концентрации, мг/л							
	<i>Sa</i>	<i>Ba</i>	<i>Ec</i>	<i>Pa</i>	<i>Ef</i>	<i>An</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
Бактериостатическая и фунгистатическая активность								
41	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
42	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
43	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
44	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
Бактерицидная и фунгицидная активность								
41	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
42	15	>100	>500	>500	>500	10	12	10
43	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
44	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
Нитроксилин	3,9	7,8	7,8	Слабо активен	Слабо активен	3,12	1,9	1,9

При оценке нейротропной активности соединений 41-44 на лабораторных белых мышах при пероральном введении установлено, что соединение 42 из всех изученных является наименее токсичным (таблица 2).

Таблица 2 - Острая токсичность соединений 41-44 на лабораторных мышах

Соединение	Смертельная доза (ЛД ₅₀ ; мг/кг) мыши, в/б
41	≈ 600.0
42	≈ 850.0
43	≈ 450.0
44	≈ 450.0
Нитроксилин	510

Растворитель: TWEEN 80 + вода

Таким образом, проведённые исследования показали, что наиболее перспективным в качестве биологически активного вещества является каркасное соединение на основе резорцина с четырьмя морфолиновыми фрагментами в *орто*-положениях ароматических колец 42, обладающее высокой бактерицидной и фунгицидной активностью при низких концентрациях, которое может найти применение в области ветеринарии, медицины и сельского хозяйства.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Показано, что взаимодействие 2-этоксивинилдихлорфосфоната с разнообразными фенолами и их моноэфирными (резорцин, 2-метилрезорцин, пирогаллол, гидрохинон, 1-, 2-нафтолы, 3-метоксифенол, 2-метил-3-метоксифенол) в присутствии трифторуксусной кислоты является общим, удобным одnoreакторным («one-pot») методом синтеза новых бициклических фосфонатов каркасного строения, содержащих две эндоциклические связи фосфор-кислород и одну эндоциклическую связь фосфор-углерод.
2. Найдено, что в реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 2-метил-3-метоксифенолом, 2-нафтолом и с 2,4-ди-*трет*-бутил-фенолом в качестве конечного продукта (в последнем случае в виде единственного продукта) получены не только новые бициклические фосфонаты, но и фосфорсодержащие гетероциклические системы ряда 2*H*-бензо[*e*]-1,2-оксафосфорина. Показано, что реакция 2-этоксивинилдихлорфосфоната с 2-нафтолом является региоселективной, протекает с участием атома углерода в положении 1 молекулы нафтола и приводит к образованию нового бициклического фосфоната.
3. Установлено, что на первой стадии реакции 2-этоксивинилдихлорфосфоната с фенолами образуются *O*-фосфорилированные производные, которые вследствие реализации каскадных превращений, включающие стадии внутримолекулярной гетероциклизации и электрофильного замещения, приводят к каркасным структурам.
4. Показано, что силилирование бициклических фосфонатов на основе резорцина, 2-метилрезорцина и пирогаллола гексаметилдисилазаном приводит к продуктам полного силилирования. В результате бензилирования бициклического фосфоната на основе 2-метилрезорцина бромистым бензолом в зависимости от природы растворителя получены моно- и дизамещенные производные.
5. Установлено, что модификация бициклического фосфоната на основе 2-метилрезорцина параформом и вторичными аминами по реакции Манниха в среде бензола позволяет синтезировать производные с аминоксодержащими фрагментами в *орто*-положениях бензольных колец. Обнаружено, что бициклический фосфонат на основе резорцина реагирует с параформом и морфолином в среде бензола при соотношении 1:4:4 по новому необычному направлению с образованием дизамещенного производного, аминоксодержащего в *орто*-положении по отношению к оксафосфорильной группе, а при соотношении реагентов 1:6:6 реакция приводит к образованию продукта, содержащего четыре морфолиновых фрагмента.
6. Обнаружено, что взаимодействие бициклических фосфонатов на основе резорцина и пирогаллола с параформом и морфолином в водно-спиртовой среде по реакции Манниха сопровождается разрывом одной эндоциклической связи Р-О и приводит к образованию аминоксодержащих производных 2*H*-бензо[*e*]-1,2-оксафосфоринана.
7. Показано, что модифицированный бициклический фосфонат на основе резорцина, содержащий в *орто*-положениях бензольных колец четыре морфолиновых фрагмента, проявляет высокую бактерицидную и фунгицидную активность.

**Публикации в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях,
рекомендованных для размещения диссертации:**

1. Садыкова Ю.М., Далматова Н.В., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Добрынин А.Б. Реакция 2-метил-3-метоксифенола с дихлорангидридом 2-этоксивинилфосфоновой кислоты // Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 10. С. 2041 - 2043.
2. Садыкова Ю.М., Далматова Н.В., Бурилов А.Р., Бухаров С.В. Синтез новых каркасных структур с эндоциклической Р-С связью // Вестник Казанского технологического университета. 2011. № 18. С. 325 - 327.
3. Далматова Н.В., Садыкова Ю.М., Нагимова М.Ф., Воронина Ю.К., Бурилов А.Р., Бухаров С.В. Взаимодействие 3-метоксифенола с дихлорангидридом 2-этоксивинилфосфоновой кислоты // Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т. 15. № 8. С. 18 - 19.
4. Садыкова Ю.М., Далматова Н.В., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. Реакция гидрохинона с дихлорангидридом 2-этоксивинилфосфоновой кислоты // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 10. С. 1991 - 1992.
5. Далматова Н.В., Нагимова М.Ф., Садыкова Ю.М., Бурилов А.Р., Бухаров С.В. Реакция 3-метоксифенола с дихлорангидридом 2-этоксивинилфосфоновой кислоты // Вестник Казанского технологического университета. 2013. Т. 16. № 4. С. 31 - 32.

Публикации в зарубежных научных журналах:

1. Sadykova Yu.M., Dalmatova N.V., Voronina Yu.K., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G. Formation of phosphorus-containing cage structures in the reaction of 2-ethoxyvinylphosphonic acid dichloroanhydride with resorcinol and its derivatives // Heteroatom Chemistry. 2012. V. 23, № 4. P. 340 - 344.
2. Kibardina L.K., Sadykova Yu.M., Dalmatova N.V., Burilov A.R., Pudovik M.A., Novel phosphorus-containing bicyclic phosphonate on the basis of 1,4-hydroquinone // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 2013. V. 188, № 1. P. 51-53.

Тезисы докладов:

1. Садыкова Ю.М., Далматова Н.В., Бурилов А.Р., Бухаров С.В. Синтез новых каркасных структур с эндоциклической Р-С связью // Сборник тезисов Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии». Омск. 2012. С. 325 - 326.
2. Садыкова Ю.М., Далматова Н.В., Бурилов А.Р., Бухаров С.В. Реакция Манниха на основе фосфорилированных бициклических соединений // Материалы V Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития современной науки». Москва. 2012. С. 22 - 25.

Соискатель



Н.В. Далматова

*Отпечатано в ООО «Печатный двор».
г. Казань, ул. Журналистов, 2А, оф.022
Тел: 295-30-36, 564-77-41, 564-77-51.
Лицензия ПД №7-0215 от 01.11.2001 г.
Выдана Поволжским межрегиональным
территориальным управлением МПТР РФ.
Подписано в печать 16.10.2013 г. Печ.л. 1,0
Заказ № К-7309. Тираж 150 экз. Формат 60х84 1/16.
Бумага офсетная. Печать - ризография.*